

## 総 説

### 最近のアトピー性皮膚炎

宮 岡 由 規, 滝 脇 弘 嗣, 荒 瀬 誠 治

徳島大学医学部感覚運動系病態医学講座皮膚科学分野

(平成14年8月29日受付)

(平成14年9月4日受理)

1980年代より我が国のアトピー性皮膚炎(AD)や他のアレルギー疾患が急激に増加している。この中でもADは他国に類を見ない成人型ADの増加, 就労の妨げとなるような重症ADの増加, 過剰なステロイド批判を背景にして育ち始めたいわゆるアトピー産業が, 患者を食い物にしていることでマスコミの脚光をあびている。

成人型ADの臨床的特徴は顔面の難治性紅斑と頸部の網状色素斑であり, 患者は強い掻痒で悩まれ, 美容的見地からも苦痛を受ける。

治療はなおステロイド外用剤が中心であるが, 免疫抑制剤のタクロリムスが最近成人型ADの顔面・頸部の治療薬として第一選択となってきた。

なぜ, 成人型ADが増加してきたかは諸説あるが, 近年の住宅構造や生活様式の変化が大きく関与していると考えた。

#### はじめに

近年, アレルギーという言葉が世に氾濫し, アトピービジネスが近代産業の一部門として定着しつつある。とりわけアトピー性皮膚炎(以下ADと略す。)は, その患者数の増加と疾患の難治化以上にステロイド外用剤や民間療法の弊害をめぐり, 他のアレルギー疾患よりもマスコミで脚光を浴びている。これは, 一皮膚科医として非常に複雑な気持ちである。

そもそも, ADは乳児期より小児期にかけて見られる小児の皮膚疾患であり, 学童期には治癒するのが自然経過であった。しかし, 1980年代に入り, 我が国では成人になっても治らない, あるいは成人になってから発症する成人型ADの増加が社会的問題となり, これにアトピービジネスが結びついて問題はより複雑化している。

今回, 1994年と1995年に発表された厚生省アレルギー

総合研究事業研究報告書<sup>1,2)</sup>と, 厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究・アトピー性皮膚炎班により, 平成8年度より作成されていた「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2001」<sup>3,6)</sup>を中心に最近のADの動向, および治療について述べたい。

#### アトピー性皮膚炎の定義

1994年日本皮膚科学会のADの定義・診断基準が発表された<sup>7)</sup>。この中で, 「ADは増悪・寛解を繰り返す掻痒のある湿疹を主病変とする疾患であり, 患者の多くはアトピー素因を持つ。」と定義されている。すなわち個疹は湿疹病変そのものであるが, 全体像を見た場合, 病変は特徴的な分布をし, 部位によって特有の臨床像を呈する。さらに同一個体でも年齢によって症状が変化することが単なる湿疹とは異なる。

#### アトピー性皮膚炎の現状

実際アレルギー疾患のなかでADが占める割合はどのくらいであろうか。表1は, 1994年厚生省アレルギー総合研究事業研究報告書からのデータで, 気管支喘息, AD, 鼻炎, 結膜炎といったアレルギー疾患の有病率をみたものである。これによると, ADの有病率は小人6.8%, 成人2.0%で他のアレルギー疾患と比較しても決

表1 各種アレルギー疾患の有病率

	気管支喘息	皮膚炎	鼻 炎	結膜炎
小人	5.4%	6.8%	7.4%	18.7%
成人	2.7%	2.0%	8.7%	18.7%

(平成5年度厚生省アレルギー総合研究事業)

して高くないことがわかる。にもかかわらず AD のみが前述の如く大きな社会的問題となっているのには皮膚科医として考えさせられるものがある。

さらに、表 2 は同研究班が平成 4, 5, 6 年にわたるアレルギー疾患の疫学調査のまとめを平成 7 年度に公表したものである。これによると、AD の有病率は前年度に公表されたものと変わらないが、過去に医師から AD といわれたことがあるという疑診例が非常に多いのに気づく。これは日本の医師が湿疹病変を診療すると、安易に AD と診断する傾向があることを裏付けしているのではないだろうか。

さらに、表 3 は各年齢における重症度をみたものである。従来より AD は高年化とともに軽症化するといわれてきた。確かに乳幼児、小学生、中学生と学年が進むにつれ軽症例が多くなる。しかし、40歳以上のいわゆる成人型 AD になると再び重症例が増える傾向にある。

## 成人型 AD

図 1 は、藤田保健衛生大学の上田らが愛知県下の観測点における幼児、学童、学生の AD の疫学調査を開始した1981年、1989年、1997年の8年毎の外来患者の年齢分布を調べたものである<sup>8)</sup>。これによれば、10歳前のピークは次第にはっきりしなくなっているが、20歳代のピークは徐々に高くなっている。これは、全国的にも同様の

表 2 アトピー性皮膚炎・気管支喘息の有病率

年齢分布	乳児	幼児	小児	成人
皮膚（現）	14.8%	10.9%	6.9%	2.8%
（既）	0%	8.0%	5.9%	3.6%
（疑）	25.2%	22.1%	20.2%	11.7%
喘息	0.7%	4.5%	4.1%	1.6%

（平成 7 年度厚生省アレルギー総合研究事業）

表 3 アトピー性皮膚炎の重症度

	軽 症	中等度	重 症
乳 児	20.0%	80.0%	0%
低 幼 児	24.4%	32.1%	54.7%
高 幼 児	40.1%	20.7%	39.1%
小 児	36.5%	29.2%	34.3%
40歳未満	47.3%	42.0%	10.7%
40歳以上	39.4%	42.0%	18.6%

（平成 7 年度厚生省アレルギー総合研究事業）

傾向である。さらに、表 4 は各年の16歳以上の藤田保健衛生大学受診 AD 患者の比率及び30歳以上の同大学受診 AD 患者の比率を示したものである。やはり、年々成人型 AD の患者が増加しているのがよくわかる。厚生省の報告では、成人型 AD 患者は全人口の約 2 % を占めており、しかも就労の妨げとなる重症 AD が増加していると言われている。

成人型 AD の増加は、日本特有の現象と言われている。同じアジア民族の中国では、殆どが軽症型で罹患部位は四肢が多いのに対し、日本の成人型 AD では圧倒的に顔面に皮疹の増悪を認めることが多い。このことから、現在の日本を取り巻く様々な環境が大きく関与しているのではないかと考えられる。

## 成人型 AD の臨床像

成人型 AD に特徴的な臨床像として、赤鬼顔貌と言われる顔面の難治性紅斑、さらには頸部の網状の色素沈着があげられる。体幹には乾燥性の苔癬化局面が肘窩、膝窩、胸部や肩などの広い範囲に生じる。一般的に頸部、顔面の皮疹が体幹よりも重症であることの方が多い。頸部に見られる網状の色素沈着は成人期特有の皮膚変化と

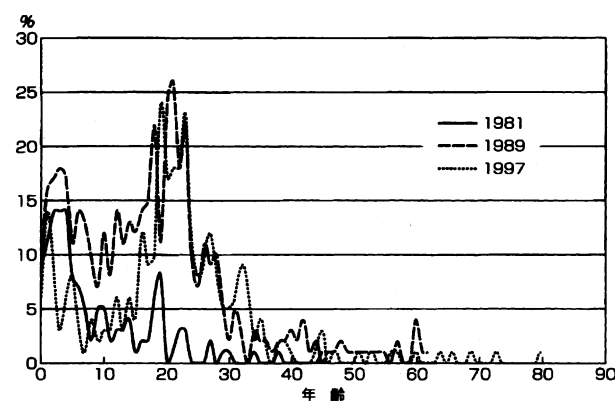


図 1 アトピー性皮膚炎の年齢分布（愛知県）

表 4 16歳以上・30歳以上のアトピー性皮膚炎の割合（藤田保健衛生大学受診者）

年	1981	1989	1997
全体人数	139	451	311
16歳以上の AD の人数（%）	32 (23.02)	250 (55.43)	232 (74.6)
30歳以上の AD の人数（%）	4 (2.88)	46 (10.2)	48 (15.43)

いえる。この症状は15歳以上のADでは約1/3の高頻度で見られる。皮膚萎縮、毛細血管拡張や脱色素斑などを呈し、さざ波状色素沈着、dirty neck などと呼ばれている。この頸部症状は非常に難治性で患者さんにとっては、悩みの種である。

### アトピー性皮膚炎の悪化因子

症状の悪化因子として、ステロイドの突然の中止、過労、受験、就職、居住地変更、日光、発汗などが挙げられる。ステロイドの中止は重症例に多く、この原因は医師の指導よりも患者さん自身、周囲の人の意見、マスコミによる報道などが原因であることがしばしばである。

### アトピー性皮膚炎治療ガイドライン

厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究・アトピー性皮膚炎班により、平成8年度より作成されていた「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2001」<sup>3,6)</sup>は、作成理由として、その前文に「ともすれば混乱しがちなアトピー性皮膚炎の治療に関して、その概要を示すもの」とし、本ガイドラインの対象として、「アトピー性皮膚炎の診療に関わる臨床医」として、皮膚科以外の臨床医も使用できる治療指針を目標に作成されている。本ガイドラインの概要として、まず診断を行い、皮膚症状を適切に評価し、治療を行うことを示している。さらに、治療の基本として1)原因・悪化因子の検索と対策、2)スキンケア、3)薬物療法を挙げた。そしてこれら3つの柱を適切に組み合わせることが治療の基本であるとした。

### アトピー性皮膚炎の薬物療法

ADの根本的な原因が未だ不明である現時点では、ステロイド外用剤、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬内服が主要な治療である。ステロイド外用薬が薬物療法の中心であるが、その副作用については十分慎重な態度をとりつつ使用しなければならない。

最近では、免疫抑制剤のタクロリムスがADの治療として威力を発揮している。皮膚科における20世紀最大の発見はステロイド、レチノール、タクロリムスといわれている。

タクロリムスは筑波の土壌から発見された放線菌が産

生するマクロライド骨格を有する化合物で、T細胞の活性化初期段階に作用し、免疫応答に重要な役割を果たすサイトカイン遺伝子の発現を阻止することにより、効果的な免疫抑制を成し遂げる薬剤である。多種多様な細胞に非特異的に作用するステロイドと異なり、その作用がADの炎症に関与する免疫細胞に限定されているため、皮膚萎縮などの局所的副作用がない新しい非ステロイド系免疫抑制剤といわれている。

ADに対する作用機序としては、1)Th1細胞およびTh2細胞から放出されるサイトカインの産生抑制、2)ランゲルハンス細胞の抗原提示能の抑制、3)マスト細胞・好塩基球からのIgE依存性ヒスタミン放出抑制、4)好酸球の脱顆粒抑制、5)サイトカイン刺激による表皮細胞、線維芽細胞からのケモカイン産生抑制などがあげられる。

タクロリムス外用剤の保険適応は16歳以上のAD患者に対し、0.1%の濃度で一日最大限10gまでの外用が認められている。アメリカでは、小児に対し、0.03%の濃度で有効とされ、近い将来日本でも保険適応されるものと考えている。この外用剤の問題点として、使用後に一過性の灼熱感、ほてり感、疼痛が認められることである。従って、患者さんには使用前に「角質のバリア機能が壊れているから刺激があるので、今日よりも明日、明日よりもあさってと次第に刺激感はなくなっていきますよ。」と説明している。また、トビヒ、ヘルペス、口囲皮膚炎、結膜炎といった皮膚感染症が併発している際には使用禁忌である。感染症を増悪させる可能性がある。しかしながら、こういったことを念頭にプロトピック軟膏は、現在皮膚科においてアトピー性皮膚炎に対し積極的に使用されている外用剤である。

### おわりに

ADは従来乳児期から小児期にかけて見られる子供の皮膚疾患であった。通常10歳くらいまでには治癒するのが一般的な自然経過であったが、この10年間でその臨床経過は大きく変化した。すなわち、他の国では類をみない成人型ADの患者さんが急増してきたことが我が国では大きな問題である。この原因が何によるものなのかははっきりした結論はでていない。しかし、考えられることは、住宅環境や生活環境の変化に伴うアレルゲンの増加、清潔意識の過剰による過度の体の洗浄が引き起こす皮膚の乾燥とバリア機能の低下、ステロイド外用剤の不

適切な使用に基づく皮膚の副作用，様々な民間療法などによる病態の修飾などが挙げられるが，これのみでは成人型 AD の増加を説明しきれない。従って，今後とも多方面にわたる原因の詳細な検討が必要である。

## 文 献

- 1) 厚生省アレルギー総合研究事業研究報告書 ,1994
- 2) 厚生省アレルギー総合研究事業研究報告書 ,1995
- 3) 平成 8 年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究報告書 アトピー性皮膚炎診断基準および治療ガイドライン(案)の作成 .1997 ; 125 130
- 4) 平成 9 年度厚生科学研究費補助金 免疫・アレルギー等研究事業(免疫・アレルギー部門)研究報告書 分担研究 ; アトピー性皮膚炎の治療ガイドライン(試案)の作成 .1998 ; 25 29
- 5) 平成10年度厚生科学研究費補助金 免疫・アレルギー等研究事業(免疫・アレルギー部門)研究報告書 分担研究 ; アトピー性皮膚炎の治療ガイドラインの確立とその評価 .1999 ; 113 117
- 6) 平成11年度厚生科学研究費補助金 免疫・アレルギー等研究事業(免疫・アレルギー部門)研究報告書 分担研究 ; アトピー性皮膚炎治療ガイドラインの作成およびその評価に関する研究 2000 pp .108 110
- 7) 日本皮膚科学会 : アトピー性皮膚炎の定義・診断基準 . 日皮会誌 ,104 : 1210 ,1994
- 8) 上田 宏 : 成人型 AD の疫学・統計 .Monthly Book Derma , 全日本病院出版会 , 東京 2000 pp .16 22

## *Atopic dermatitis up to date*

*Yuki Miyaoka, Hirotugu Takiwaki, and Seiji Arase*

*Department of Dermatology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

From the 1980s, the number of patients with atopic dermatitis (AD) and other allergic diseases has been increasing in Japan. Of these, AD is far more highlighted by mass media than other allergic diseases. It is probably because adult patients with severe AD have been far more increasing in number when compared to other countries, and because there is a social problem concerning so-called “atopy business” that sells skillfully unreliable but expensive goods to AD patients who are disappointed with topical corticoid therapy.

Characteristic clinical features of adult AD include persistent facial erythema, so-called dirty neck, and severe itching that sometimes make these patients hesitate to even go out.

Although topical corticosteroids are still used as a mainstream therapy for AD, a new immunosuppressive drug, tacrolimus, is becoming a first-choice regimen for skin lesions of the face and neck in adult AD.

There are various theories to explain why adult type AD has been increasing. Of these, it seems important that the structure of houses and styles of daily life have been changing in recent Japan.

Key words : atopic dermatitis, adult type atopic dermatitis, tacrolimus